

Aus der pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel
(Direktor: Prof. Dr. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger

Gemmangiom

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

MARIE-AGNÈS MASSINI

von Basel



19

53

Verlag von S. Karger in Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Professor Dr. *S. Scheidegger*.

Tag der Promotion: 31. Oktober 1952.



Der Begriff Gemmangiom oder Gefäßsproßgeschwulst wurde von *Orsos* im Jahre 1932 geprägt. Der Autor faßte unter diesem Namen eine Gruppe gutartiger Gefäßtumoren zusammen, welche sich durch das folgende histologische Bild auszeichnen: In einem zellarmen, etwas ödematös aufgelockerten Bindegewebe liegen teils solide Sprossen, teils bereits Kapillarbildungen oder auch schon kanalisierte Kapillaren, die von einer einfachen Lage zarter Endothelien begrenzt sind. *Orsos* vergleicht diesen

Tumor mit einem Granulationsgewebe ohne Zeichen einer Entzündung: das heißt, es fehlen die emigrativen entzündlichen Reaktionen wie Leuko- und Lymphozyten-, oder Plasmazellansammlungen. Wie in einem Granulationsgewebe werden auch im Gemmangiom neue Gefäße gebildet: aus den Kapillaren sprossen solide Knospen, welche dann später kanalisiert werden. Beiden Geweben ist die fehlende Organfunktion gemeinsam.

Der vorliegenden Arbeit liegen vier Beobachtungen von Gefäßsproßtumoren zugrunde. Beobachtung 1 zeigt das klassische Bild eines Gemmangiomes. Das Rezidiv nach einem Jahr ist bereits entdifferenziert und als unreife Geschwulst zu bezeichnen. In den übrigen Beobachtungen, die sich teilweise über eine längere Zeit erstrecken, sind ebenfalls starke Änderungen im Ausreifungsgrad vorhanden.

Die ersten Beobachtungen sind dadurch besonders instruktiv, daß verschiedene Rezidive desselben Tumors untersucht werden konnten, so daß die abnehmende Differenzierung und der Übergang des Gemmangiomes in einen unreifen, sarkomatösen Tumor verfolgt werden konnte.

Beobachtung 1: E.-W., F., 47jährige Frau. Die Frau, die angeblich nie krank war, beobachtet seit etwas mehr als einem Jahr ein kleines, schmerzloses Knötchen am linken Oberschenkel, das sich langsam vergrößert. Bei der Untersuchung findet sich ein scharf abgegrenzter, gegen die Unterlage gut verschieblicher Tumor. Die Haut über dem Knoten ist gespannt und leicht adhärent. Die Operation ergibt eine eigroße, von einer derben Kapsel begrenzte, dicht unter der Haut liegende Geschwulst, die vollständig exziiert werden kann.

Die histo-pathologische Untersuchung ergibt folgendes: E. N. 3101/50. Makroskopisch: Der kleinmandarinengroße Tumor ist von einer glänzenden Membran abgegrenzt und zeigt teilweise knotenförmigen Aufbau. Mikroskopisch: In einem zellarmen, lockeren, an manchen Stellen leicht ödematösen Bindegewebe liegen netzartig angeordnete Zellzüge, die stellenweise Lumina bilden. Die Züge und Lumina werden im Schnitt teils längs, teils quer getroffen, so daß dadurch Stränge oder runde Zellhaufen, resp. Spalten oder Hohlräume gefunden werden. Die Zellen sind spindelförmig, enthalten einen chromatinreichen, dunklen, ebenfalls spindeligen Kern und ordnen sich mit ihrer Längsachse in der Richtung der Züge. Die Lumina sind von einer einfachen Schicht spindeliger Zellen begrenzt und enthalten hie und da Erythrozyten.

Die abschließende Diagnose lautet auf Gemmangiom. (Abb. 1.)

Nach zwei Jahren erscheint die Patientin wieder, da ein Jahr nach der Exzision des Tumors an der gleichen Stelle eine Schwellung aufgetreten sei, die nun im Anschluß an einen vor einem Monat erfolgten Velounfall (mit Hämatom am linken Oberschenkel) rascher zugenommen habe. Bei der Untersuchung findet sich unterhalb der Exzisionsnarbe ein derber, kleinkindskopfgroßer, schmerzloser Knoten. Die Operation ergibt einen mit der Fascia lata und der darüber liegenden Haut leicht verwachsenen Tumor, der mit dem anhaftenden Gewebe entfernt werden kann.

Die histo-pathologische Untersuchung ergibt folgendes: E. N. 3977/52. Makroskopisch: 16 cm langes Hautstück mit zahlreichen, im subkutanen Fettgewebe eingelagerten derben Knoten. Auf Schnitt zeigen die Tumoren eine gelblich-weiße Farbe, sind von weicher

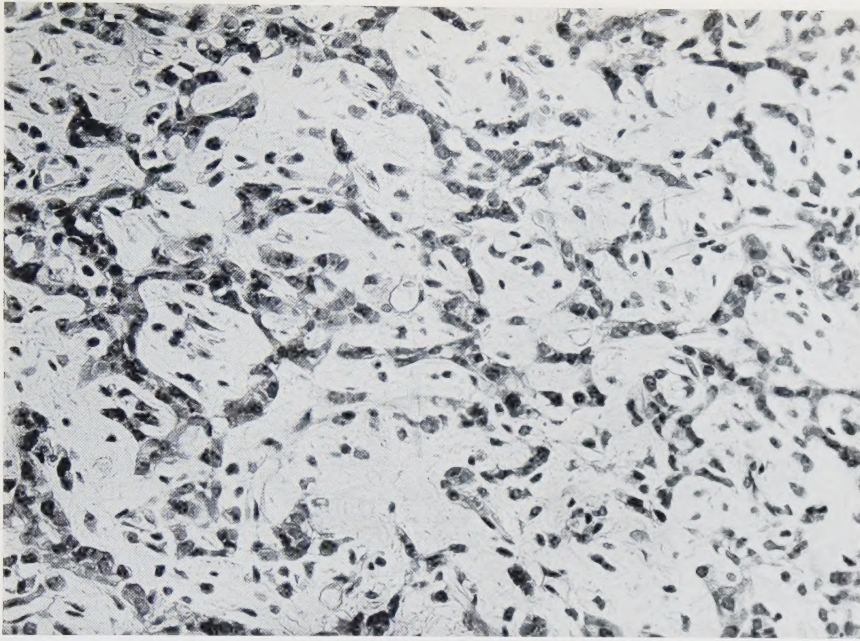


Abb. 1. E. N. 3101/50. Reines Gemmangiom. In einem zellarmen, leicht ödematös aufgelockerten Bindegewebe liegen teils solide Gefäßsprossen, teils schon kanalisierte Kapillaren.

Konsistenz und von zahlreichen Zysten durchsetzt. Mikroskopisch: Der Tumor enthält kaum Zwischengewebe. Die Zellen sind rund oder länglich oval und enthalten große, chromatinreiche Kerne. Trotz der dichten Lagerung erkennt man eine deutliche Tendenz zu Lumenbildung. An manchen Stellen findet man ein angiomartiges Bild, wobei die aneinander stoßenden Lumina von länglichen Zellen mit spitzen, feingeschwänzten Kernen begrenzt werden. Daneben finden sich Partien, wo sich Zelle an Zelle zu einem soliden Verbands reiht. Bei Spezialfärbung läßt sich ein Reticulum darstellen, das genau den Lumina entspricht. (Abb. 2.)

Die abschließende Diagnose lautet: wenig differenziertes Gemmangiom mit teilweise soliden, anaplastischen Partien. (Abb. 3.)

Zusammenfassung: 47jährige Patientin mit kleinmandarinengroßem Tumor des linken Oberschenkels, der angeblich innerhalb eines Jahres entstanden sei, weist nach kurzer Zeit ein Rezidiv auf. Pathologisch-anatomisch kann ein gut abgegrenzter Tumor aus Gefäßsprossen und Kapillaren in einem lockeren Bindegewebe nachgewiesen werden. Das Rezidivpräparat, das angeblich im Anschluß an einen Unfall rascher gewachsen sei, ergibt nun pathologisch-anatomisch mehrere, scheinbar abgegrenzte Tumoren. Histologisch findet sich jetzt ein zellreiches Gewebe, teilweise mit deutlicher Tendenz zu Lumenbildung. Daneben finden sich weniger ausgereifte, solide Partien von sarkomatöser Struktur.

Beobachtung 2: W.-H., J., 32jähriger Mann. Der Patient bemerkt einen Knoten in der

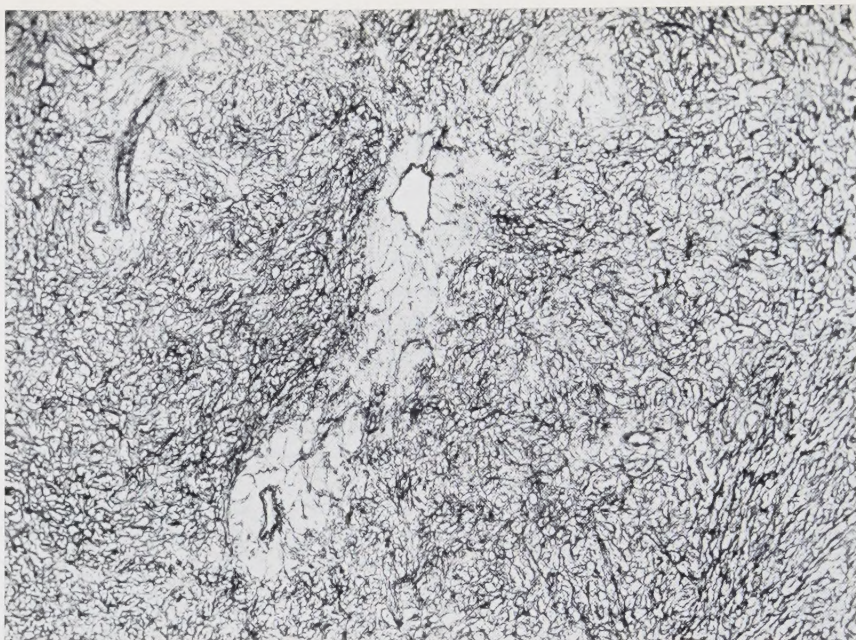


Abb. 2. E. N. 3977/52. Gömörifärbung. Bei Spezialfärbung läßt sich ein Reticulum darstellen, welches genau den Lumina im H.-E.-Präparat entspricht.

linken Oberschenkelmuskulatur. Die Operation ergibt einen eigroßen, von einer zarten Bindegewebskapsel begrenzten Tumor, der vollständig exzidiert werden kann.

Die histo-pathologische Untersuchung ergibt folgendes: E. N. 3011/37. Makroskopisch: Der Tumor ist hühnereigroß und von einer zarten Bindegewebskapsel umgrenzt. Mikroskopisch: runde Zellen mit einem chromatinreichen Kern bilden sehr verschieden große, sinusförmige Lumina. Zwischen den Sinus liegt eine homogene, zellfreie Masse, welche keine Bindegewebsfärbung annimmt. An anderen Stellen sind die Sinus durch zarte Bindegewebsfasern begrenzt. In manchen Gebieten liegen kleine spindelige Zellen mit chromatinreichen Kernen oder große, ovale Zellen mit blassen Kernen. Diese mitosenreichen Partien lassen auf den ersten Blick jegliche Ordnung vermissen, teilweise ist jedoch auch da eine Tendenz zur Lumenbildung zu erkennen.

Die Diagnose lautet: Gemmangiom mit atypischen Kapillarbildungen und stellenweise sarkomatöser Verwilderung.

Nach einem Jahr kommt der Patient wieder mit der Angabe, einen Knoten an der Exzisionsstelle zu fühlen und an krampfartigen Schmerzen zu leiden. Bei einer Operation ist kein objektiver Befund zu erheben. Ein Jahr später läßt sich wieder ein haselnußgroßes Knötchen im Musculus rectus femoris palpieren. Der Mann klagt über krampfartige Schmerzen im linken Bein und auch über Schmerzen in der Narbe. Die linke Oberschenkelmuskulatur ist leicht atrophisch. Bei einer erneuten Operation findet sich eine kleine narbige Verdickung am Rande des Musculus rectus femoris, die aus Fremdkörpergranulationsgewebe und Nahtmaterial besteht.

Wieder zwei Jahre später erscheint der Patient wegen Schmerzen, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Es werden zwei kirschkerngroße, mit der Fascie verwachsene Knötchen unterhalb der alten Narbe exziiert.

Die histo-pathologische Untersuchung ergibt folgendes: E. N. 515/41. Makroskopisch: Im Binde- und Fettgewebe finden sich stecknadelkopfgroße, von einer zarten Bindegewebskapsel umgebene Knötchen. Mikroskopisch: Im Gegensatz zum letzten Präparat zeigt sich ein sehr gleichförmiges Bild: kapillargroße Lumina werden von relativ wenigen, spindelligen Zellen mit spitz und zipflig ausgezogenen, chromatinreichen Kernen begrenzt. An manchen Orten finden sich solide Zellhaufen. Das Zwischengewebe fehlt fast vollkommen.

Die Diagnose lautet: Gemmangiom mit primitiver Kapillarbildung.

Nach sieben Monaten tritt der Patient wieder in das Spital ein. Die Schmerzen und eine anfängliche Infiltration der Narbe verschwinden während des Spitalaufenthaltes, so daß der Patient ohne weitere Therapie entlassen wird.

Wieder sieben Monate später findet sich ein walnußgroßer, derber Knoten im unteren Teil der Narbe. Man entfernt einen länglichen Tumor. Während der Operation werden erbsengroße, trotz Anästhesie stark schmerzhaft Tumorknoten sichtbar, die für Neurinome gehalten werden.

Die histo-pathologische Untersuchung ergibt folgendes: E. N. 1631/42. Makroskopisch: Der Knoten ist 7 cm lang und von Fettgewebe und Muskulatur bedeckt. Mikroskopisch:

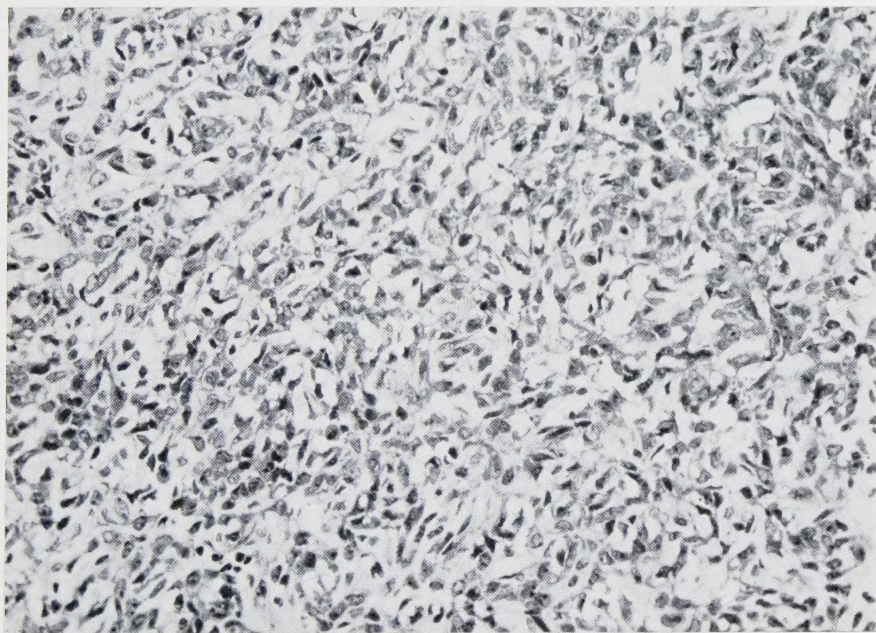


Abb. 3. E. N. 3977/52. Wenig differenziertes Gemmangiom. Der Tumor enthält kaum Zwischengewebe. Die Zellen bilden keine Gefäßknospen mehr. Es bleibt jedoch die Fähigkeit zu primitiver Lumenbildung.

Es findet sich regellose Lagerung gleichförmiger, runder Zellen mit einem großen, ovalen, hellen Kern, doch läßt sich auch hier eine unterschiedlich starke Tendenz zu Lumenbildung erkennen. Dazwischen liegen weite und verzweigte, von zartem Endothel begrenzte Kapillaren, die sehr oft Erythrozyten enthalten. Bindegewebe ist nur sehr wenig vorhanden und vor allem um die sehr zahlreichen Kapillaren angeordnet.

Die Diagnose lautet: sehr gefäßreiches Gemmangiom ohne eigentliche Lumenbildung.

Nach einem weiteren Jahr zeigt der Patient wieder einen Knoten in der Narbengegend, der ebenfalls exziiert wird.

Die histo-pathologische Untersuchung ergibt folgendes: E. N. 4238/43. Makroskopisch: 5 cm großes Gewebsbröckel. Mikroskopisch: Die das Knötchen umgebende Bindegewebskapsel wird von den Tumorzellen durchsetzt. Das Zentrum des Tumors besteht aus einer regellosen Ansammlung gleichmäßiger, ovaler Zellen mit einem ebenfalls ovalen, sehr großen, chromatinreichen Kern. Gegen die Peripherie tritt etwa eine gewisse Lumenbildung in Erscheinung. Das Bindegewebe fehlt fast vollkommen.

Die Diagnose lautet: sehr stark entdifferenziertes, die Kapsel durchbrechendes Gemmangiom.

Und wieder ein Jahr später sieht man beim Patienten im oberen Teil der Narbe einen gegen die Haut gut, gegen die Unterlage kaum verschieblichen faustgroßen Tumor. Lymphdrüsen sind nicht palpabel. Der Patient klagt wieder über Krämpfe und ausstrahlende Schmerzen im linken Bein. Bei der Operation findet man zwei männerfaustgroße und einen kartoffelgroßen Tumor in der Muskulatur.

Die histo-pathologische Untersuchung ergibt folgendes: E. N. 6003/44. Makroskopisch: Einzelne Gewebsstücke aus Sehne und Muskulatur. Sie enthalten markig-weiches, zystisches Tumorgewebe in unscharfer Abgrenzung. Mikroskopisch: Auffallend sind an Milzknötchen erinnernde Bilder: um einen Zentralsinus mit flacher Endothelauskleidung lagern sich gleichmäßige, ovale Zellen mit großen, ebenfalls ovalen, teils etwas spitz auslaufenden Kernen. Die Zelldichte nimmt von einem solchen Zentrum gegen die Peripherie ab. Dort finden wir ein lockeres Bindegewebe mit nur wenigen Zellen. Umgekehrt nimmt die Lumenbildung von der Peripherie gegen das Zentrum ab. An Stellen deutlicher Lumenbildung zeigen die Zellen die schon in früheren Präparaten erwähnten spitz und zipflig ausgezogenen, chromatinreichen Kerne.

Die Diagnose lautet: wenig differenziertes Gemmangiom.

Nach zwei Jahren erneute Aufnahme des Patienten wegen eines pflaumengroßen, weichen, rötlichen, gegen die Unterlage nicht verschieblichen, pilzförmigen Tumors in der Operationsnarbe. Es muß eine Exartikulation im Hüftgelenk vorgenommen werden.

Die histo-pathologische Untersuchung ergibt folgendes: E. N. 82/46. Mikroskopisch: Der Tumor bildet ein sehr unruhiges Bild: Zellgröße und Zellform variieren sehr stark. Ebenso zeigen die Kerne Polymorphie und Polychromasie. Die Anordnung läßt teils noch Sprossen oder Lumen vermuten, sehr oft liegen jedoch die Zellen ungeordnet nebeneinander. Hier und da finden sich große, mit flachem Endothel ausgekleidete, erythrozytenhaltige Sinus. Stellenweise stößt man auf Nekrosen und Pigmentablagerungen.

Die Diagnose lautet: stark entdifferenziertes, malignes Gemmangiom.

Noch im gleichen Jahre tritt ein Tumor in der Glutaealgegend auf, der ebenfalls exziiert wird.

Die histo-pathologische Untersuchung ergibt folgendes: E. N. 7945/46. Makroskopisch: Ein kleines Knötchen, das infiltrierend in die Muskulatur wächst. Mikroskopisch: Der

Tumor ist aufgebaut aus dicht gelagerten Zellen mit großen, polychromatischen und polymorphen Kernen, die viele Mitosen aufweisen. An wenigen Stellen Tendenz zur Auskleidung von Lumina, die sogar teilweise Erythrozyten enthalten.

Die Diagnose lautet: malignes entartetes Gemmangiom mit infiltrativem Wachstum.

Zusammenfassung: Ein 32jähriger Mann zeigt einen hühnereigroßen Tumor in der linken Oberschenkelmuskulatur. Innert neun Jahren entstehen fünf lokale Rezidive und eine Metastase nach Amputation des linken Beines.

Das erste Präparat ergibt einen Tumor vom Typus eines leicht entdifferenzierten Gemmangiomes. Mit Ausnahme des ersten Rezidives zeigen alle weiteren Präparate eine zunehmende Entdifferenzierung. Die sarkomatösen Partien treten immer mehr in Erscheinung auf Kosten der für das Gemmangiom typischen Kapillaren und Gefäßsprossen.

Beobachtung 3: R., P., 61jähriger Mann. Ein kindskopfgroßer Tumor des Netzes, der operativ gewonnen wurde, liegt zur Untersuchung vor. Weitere klinische Angaben waren nicht zu erhalten.

Die histo-pathologische Untersuchung ergab folgendes: E. N. 292/43. Makroskopisch: Der gut abgegrenzte Tumor zeigt auf Schnitt ein weiches, braungelbes, homogenes Gewebe. Er wird durch bindegewebige Septen unterteilt.

Mikroskopisch: Es finden sich Lumina, die von spindeligen Zellen mit stark chromatinreichen Kernen begrenzt werden. Derartige Lichtungen enthalten zum Teil ein ganz feines Bindegewebsfasergerüst, zum Teil sind sie leer. Selten sieht man in den Lumina große, runde Zellen mit einem stark angefärbten Protoplasma und einem runden, chromatinreichen Kern. Neben lockeren Gebieten sind auch sehr kompakte Abschnitte vorhanden. Zusammen mit der Zelldichte nimmt auch die Zellpolymorphie und -chromasie zu. An einigen Orten liegt Zelle an Zelle regellos beisammen. An Zellformen findet man kleine, runde Zellen mit runden, chromatinreichen Kernen; große Zellen mit blassen, runden oder dreieckigen Kernen; längliche Zellen mit hantelförmigen Kernen und auch ovale Zellen mit unregelmäßigen Kernen. Ebenso wechselt der Chromatingehalt der Kerne. Die kleinen Kerne sind im allgemeinen chromatinreicher als die großen. Mitosen sind eher selten.

Bei Spezialfärbung läßt sich ein feines Reticulum darstellen, welches genau den Lumina entspricht.

Die Diagnose lautet: Gemmangiom, das stellenweise starke Entdifferenzierung aufweist.

Zusammenfassung: 61jähriger Mann mit kindskopfgroßem Tumor des Netzes, der histologisch neben Gebieten mit deutlicher Lumenbildung stark anaplastische Partien aufweist.

Beobachtung 4: Sch., H.-P., zweimonatiger, männlicher Säugling. Die Mutter entdeckt bei dem Säugling einen erbsengroßen, bläulichen Tumor. Nach wenigen Monaten treten weitere Knötchen am Nacken und über dem rechten Schulterblatte auf.

Die histo-pathologische Untersuchung ergibt folgendes: E. N. 6015/52. Makroskopisch: Drei behaarte, bräunliche, etwas papillös erhabene Hautstücke von ungefähr 1 cm Größe. Die Tumoren werden von Fettgewebe und Bindegewebszügen durchsetzt.

Mikroskopisch: Der Tumor zeigt verzweigte Sinus und kleine, rundliche Lumina, welche sehr oft Erythrozyten enthalten. Die Lichtungen werden von großen, ovalen Zellen mit großen, blassen Kernen ausgekleidet. Die gleichen Zellen füllen das Zwischengewebe aus. Manche Partien weisen regellos oder in Gruppen gelagerte, polymorphe Zellen mit Kern-

polychromasien auf. In andern Partien stößt Lumen an Lumen, was dem Tumor ein wabenartiges, angiomatöses Aussehen gibt.

Die abschließende Diagnose lautet: atypisches Gemmangioma mit teils angiomatösen, teils mehr sarkomatösen Partien.

Zusammenfassung: Sieben Monate alter, männlicher Säugling mit drei erbsengroßen Tumoren, deren zwei sich nach der Geburt innert fünf Monaten entwickelt haben. Die histo-pathologische Untersuchung ergibt ein atypisches Gemmangioma, das mit großen, runden Zellen ausgekleidete Sinus, primitive Kapillaren und sarkomatöse Partien aufweist.

Beobachtung 1: E. N. 3101/59 zeigt das charakteristische Bild eines reinen Gemmangio-mes: solide Sprossen oder schon kanalisierte Kapillaren liegen in einem zellarmen, etwas ödematös aufgelockerten Bindegewebe. Die Erythrozyten, welche hie und da in den Lumina zu finden sind, lassen die Annahme zu, daß solche Tumoren vom Blutgefäßsystem abstammen.

Im Rezidiv E. N. 3977/52 tritt ein verändertes Bild auf. Nur noch wenig Zwischen-gewebe ist vorhanden, doch auch hier kommt es zur Formation von Kanälen. Daß es sich um primitive Gefäßbildungen handelt, läßt sich mit der Gemärfärbung zeigen, indem das Reticulum genau den Lichtungen entspricht.

Nach *Stout* soll das Reticulum ein sicherer Beweis für die vaskuläre Natur eines Tu-mors sein. Selbst ein vollkommen anaplastischer Gefäßtumor, der in der gewöhnlichen Zellfärbung keinerlei typische Anordnung aufweist, könne noch in der Silberimprägnation ein charakteristisches Reticulum erkennen lassen.

Eine gleichartige Beobachtung ist weder bei *Orsos* noch bei *Schmidt* vermerkt. Wohl erwähnen beide Autoren die Vielgestaltigkeit der Gefäßtumoren. Ein Tumor zeigt je-doch durchwegs das gleiche Bild, während in unseren Präparaten im gleichen Tumor ver-schiedene Differenzierungsgrade zu finden sind. Nur einzelne Abschnitte in den Präpara-ten sind mit den Befunden von *Orsos* zu vergleichen.

So beschreibt *Orsos* in Fall 4 einen aus weiten Kapillaren bestehenden Tumor, in welchem Lumen an Lumen stößt und wobei die einzelnen Lichtungen durch eine gemein-same Wand getrennt werden. *Orsos* rechnet dieses Gemmangioma zu den unzweifelhaft malignen Tumoren. Auch in unserem Präparat finden sich solche Stellen. Weiter zeigt er in Fall 8 einen Tumor, dessen Lichtungen durch Zellwucherungen ausgefüllt wurden, so-daß runde Zellhaufen entstehen. Nach *Orsos* ist dieses Gemmangioma noch undifferenzier-ter als Fall 4. In unserem Präparat sind derartige Bilder ebenfalls zu finden.

Zusammenfassend läßt sich aussagen, daß ein histologisch absolut gutartig erscheinen-des Gemmangioma rezidiert hat. Das Rezidiv weist eine weniger differenzierte Form auf, welche als unreif zu bezeichnen ist.

Zur Frage, ob ein Trauma einen Gefäßtumor bedingen könne, nimmt *Stout* Stellung. Er erwähnt die Möglichkeit einer Tumorentstehung aus den Gefäßen eines Granulations-gewebes. Ebenso denken *McCarthy* und *Pack* an das Granulationsgewebe als ätiologischen Faktor für das Angiosarkom. In unserer Beobachtung gibt die Patientin an, der Tumor sei nach einem Sturz, der ein Hämatom zur Folge hatte, bedeutend rascher gewachsen. Am wahrscheinlichsten läßt sich diese Tatsache mit der besseren Durchblutung nach Bildung eines Granulationsgewebes erklären.

Beobachtung 2: Schon das erste Operationspräparat (E. N. 3011/37) zeigt ein entdiffe-renziertes Gemmangioma. Es sind hier Strukturen, welche direkt mit dem Rezidivpräparat von Beobachtung 1 vergleichbar sind. Die Zugehörigkeit zu den vaskulären Tumoren

zeigt sich in allen Präparaten durch die immer wieder in Erscheinung tretenden Schlauch- und Lumenbildungen. Diese sind jedoch von Präparat zu Präparat weniger ausgeprägt. Die in den ersten Rezidiven noch relativ gleichförmigen Zellen zeigen immer häufiger Zell- und Kernatypien. Auch die Zahl der Mitosen nimmt zu. Das Bindegewebe wird immer spärlicher. Die ersten Tumoren lassen eine bindegewebige Kapsel als Begrenzung erkennen. In den späteren Tumoren wird die Kapsel durchbrochen und die Zellen wachsen infiltrierend in die Muskulatur ein.

Es handelt sich um ein rezidivierendes Gemmangiom mit Entdifferenzierungen, jedoch ohne infiltrierendes Wachstum. Die Rezidive zeigen eine zunehmende Verwilderung.

Auffallend sind die bizarren Y-Formen der Kapillaren in Präparat E. N. 1636/42. Sie erinnern an die Verästelungen der Drüsengänge in einem Fibroadenoma intracanalicular mammae. Wir können das gleiche Aussehen mit der gleichen Genese erklären. Hier wie dort wuchert das die Lichtungen umgebende Gewebe kolbig in diese hinein und engt sie ein. *Borrmann* fand in dem von ihm untersuchten metastasierenden Angiom das gleiche Bild und erklärte es als durch ein kolbenförmiges Hineinwachsen des Zwischengewebes bedingt.

Beobachtung 3: In einzelnen Lumina finden wir die oben beschriebenen großen und kleinen Zellen mit dunklem Protoplasma und einem chromatinreichen, exzentrisch gelegenen runden Kern. Die Zellen erinnern an Megaloblasten und Normoblasten. Wir hätten also ein primitives Gemmangiom mit Blutbildung vor uns. Diese Blutbildung wird von *Kolaczek* mit Recht als Beweis für die vaskuläre Natur von Tumoren gefordert.

Beobachtung 4 zeigt stellenweise ein angiomatöses Bild. Wir finden große aneinander stoßende Lumina. Im Unterschied zu einem Angiom weisen die einzelnen Lichtungen keine eigene Wand auf, sondern sie sind durch eine einfache, gemeinsame Zellreihe getrennt. Die Lichtungen sind nicht wie im Angiom durch flaches Endothel ausgekleidet, sondern durch runde Zellen mit einem runden Kern. Das Präparat gleicht weitgehend der Beobachtung 4 von *Orsos*.

Neben der typischen Form eines Gemmangioms dehnt *Orsos* den Begriff auf weniger differenzierte Gefäßproßtumoren aus. So beschreibt er einen Tumor, welcher fast kein Zwischengewebe enthält, in dem also Kapillare an Kapillare stößt. Dadurch erhält der Tumor ein wabiges Aussehen. Die Zellen und Kerne sind polymorph und zeigen viele Mitosen (Fall 4 von *Orsos*.) Als andere Art von Entdifferenzierung schildert *Orsos* einen Tumor, dessen Kapillaren mit Endothelzellen vollgestopft sind, sodaß an ein Endotheliom erinnernde Zellnester entstehen. Diese Zellwucherung in das Lumen soll durch das straffe Zwischengewebe verursacht sein, das eine Ausbreitung der Zellen nach außen verhindere (Fall 6 von *Orsos*). Schließlich führt *Orsos* einen Tumor an, in welchem das Zwischengewebe vollkommen fehlt und die Kapillaren satt aneinander stoßen. Die Lichtungen sind durch das hypertrophische Endothel fast vollkommen ausgefüllt, was dem Tumor ein sarkomartiges Aussehen gibt (Fall 8 von *Orsos*). Das klassische Gemmangiom rechnet *Orsos* trotz der Neigung zu Rezidiven zu den gutartigen Tumoren, ebenso Fall 6, während Fall 4

und 8 sowohl histologisch als auch klinisch deutlich maligne Merkmale aufweisen.

Orsos stellt mit diesen vier Beispielen eine Reihe Tumoren abnehmender Differenzierung auf, die bei weiterer Entdifferenzierung zu den Angiosarkomen führen.

Zu den «komplizierten» Gemmangiomen rechnet *Orsos* Tumoren mit Amyloidschollen im Zwischengewebe (Fall 10 von *Orsos*); ein anderes Beispiel weist zwischen den Kapillaren eine große Anzahl Myeloblasten, Megacaryozyten und Erythrozyten auf (Fall 9 von *Orsos*). Als «sekundäre gemmangiöse Wucherung» bezeichnet *Orsos* Gefäßsprossen in der Lakune eines Angiomes (Fall 11 von *Orsos*).

Schmidt stellt in einer ausführlichen Arbeit sechzehn Fälle von gutartigen Gemmangiomen zusammen und in weiteren sechs Fällen beschreibt er Angiosarkome, welche sich aus unreifen Kapillaren zusammensetzen, deren Zellelemente von den Angioblasten abstammen und Zell- und Kernatypien zeigen.

Boger erwähnt drei Fälle von reinem Gemmangiom in der Mundhöhle. *Reich* berichtet über eine entdifferenzierte Gefäßsproßgeschwulst des Oberschenkels, in welcher das Zwischengewebe fast vollkommen fehlt und wo Kapillare an Kapillare stößt. In den Bluträumen finden sich Riesenzellen. Nach erfolgloser Röntgenbestrahlung wurde die Amputation vorgenommen. Die Untersuchung ergab darnach ein etwas verändertes Bild: die Bluträume treten zugunsten eines faserreichen Reticulums zurück. Manche Stellen sind vollkommen zellfrei und nur von zerfallenden Riesenzellen durchsetzt. Im ödematösen Gerüstwerk finden sich ausgereifte venöse Gefäße.

1. Das ausgereifteste Bild des Gemmangioms zeigt das Präparat E. N. 3101/50: Ein lockeres Bindegewebe enthält netzförmig angeordnete Kapillarsprossen und Kapillaren, welche aus länglichen Zellen mit spin deligen Kernen bestehen.

2. Das Zwischengewebe nimmt mehr und mehr ab. Die Zellen bilden keine Gefäßknospen mehr. Es bleibt jedoch die Fähigkeit zu primitiver Lumenbildung bestehen. So bilden die gewucherten Zellen Lichtung neben Lichtung. Es kommt zu einem angiomähnlichen Bilde, nur daß die Lichtungen nicht wie in einem Angiom von einer Schicht flacher Endothelien begrenzt werden, sondern von ovalen Zellen mit spitz und zipflig ausgezogenen Kernen, und nicht jeder Blutraum besitzt seine eigene Wand, sondern sie werden durch eine gemeinsame, einfache Zelllage getrennt (E. N. 515/41).

3. Bei fortschreitender Entdifferenzierung finden wir einzelne Lich-

tungen durch die im Übermaß gebildeten Zellen verschlossen. Die Zellen und Kerne sind oval und groß, so daß die Lichtungen von den begrenzenden Zellen beinahe ausgefüllt werden und oft nur noch ein Spalt übrig bleibt (E. N. 1636/42).

4. Im nächsten Stadium sind alle Lumina von den Zellen ausgefüllt, doch bleibt noch die ursprüngliche, kreisförmige Anordnung bestehen, so daß wir runde, von zarten Bindegewebsfasern umgrenzte Zellhaufen finden. Dieses Bild erinnert an ein Endotheliom.

5. Schließlich finden wir ein Stadium, in dem jegliche Zellordnung fehlt. Die Zellen liegen regellos und zeigen Polymorphismen und Atypien. Die Kerne zeigen viele Mitosen (E. N. 7945/46).

Je entdifferenzierter der Tumor, desto weniger Bindegewebe enthält er. Ohne Bindegewebe findet keine eigentliche Gefäßbildung mehr statt. *Rozynek* glaubt, daß das lockere Bindegewebe zur Differenzierung der Gefäße nötig sei. In fibrösen Partien oder in Endotheliomen bleibt die Differenzierung aus. Der Gefäßbildungsprozeß ist an Stellen mit lockerem Bindegewebe am meisten fortgeschritten.

Die von *Orsos* und *Schmidt* anhand von Einzelfällen aufgestellte Entdifferenzierungsreihe läßt sich bei der Kontrolle von Rezidiven erkennen.

Das Gemmangiom steht zwischen den gutartigen Hämangiomen und den bösartigen Angiosarkomen. Es gehört nicht zu den aus reifen Gefäßen bestehenden Angiomen, denn es weist nur junge Kapillaren und Gefäßsprossen auf; es gehört noch nicht zu den anaplastischen Angiosarkomen, denn es zeigt noch zu deutliche Lumenbildung.

Unter den Gemmangiomen müssen wir unterscheiden zwischen einem reinen Typ, einem entdifferenzierten und einem komplizierten Typ. Der reine Typ ist genau definiert, zeichnet sich aber trotz seiner histologisch absolut gutartigen Struktur durch starke Neigung zum Rezidivieren aus. Auch *Orsos* erwähnt einen Fall eines reinen Gemmangioms, das rezidierte. In diesem Zusammenhang seien die histologisch gutartigen, aber metastasierenden Gefäßtumoren von *Borrmann*, *Ewing*, *Shennan*, *Geschickter* und *Keasbey*, *Robinson* und *Castleman* erwähnt.

Die entdifferenzierten Gemmangiome sind nicht genau definiert. Sie bilden den Übergang von den reinen Gemmangiomen zu den Angiosarkomen ohne genaue Grenze. Je weniger ausgeprägt die Lumenbildung, desto mehr Malignitätszeichen und desto häufiger die Rezidivierung und die Metastasierung.

Die komplizierten Gemmangiome zeigen Einlagerungen in die oben beschriebenen Typen.

Der Angiosarkombegriff

Wie schon *Schmidt* erwähnt, werden die Angiosarkome sehr verschieden definiert. *Waldeyer*, der als erster den Begriff Angiosarkom gebraucht hat, versteht darunter ein Sarkom, das von den Gefäßadventitiazellen ausgeht. *Kolaczek* braucht den Namen für alle Sarkome, welche Gefäße des Blut- oder Lymphsystems als Matrix haben. *v. Hippel* rechnet zu den Angiosarkomen alle Tumoren, welche vom Gefäßsystem ausgehen. Wenn aber eine besonders starke Wucherung der Gefäße vorhanden ist, dann spricht er von Angioma sarcomatosum. Er zitiert *Ackermann*, der der Ansicht ist, daß fast alle Sarkome aus einer Wucherung der Gefäßadventitiazellen hervorgehen, so daß sich die Spezialbezeichnung Angiosarkom erübrigt. *Lubarsch* ist der Ansicht, daß die Tumoren nach histogenetischen und nicht nach morphologischen Gesichtspunkten eingeteilt werden sollen. Er definiert die Angiosarkome folgendermaßen: Die Sarkome bestehen aus einem Stützgerüst (Stroma) von faserigem Bindegewebe und einem Parenchym, das dem Sarkom den Namen gibt. Bei den Angiosarkomen besteht das Parenchym aus Gefäßen.

Theile ist der Meinung, daß Sarkome undifferenzierte Tumoren des Bindegewebes seien. Wenn aber die Tumorzellen z. B. als Gefäß- oder Knorpelzellen erkennbar sind, dann sind sie nicht undifferenziert und verdienen nicht den Namen Sarkom. Darum existiert für ihn der Begriff des Angiosarkomes nicht. *v. Hanseman* stellt eine fortlaufende Entdifferenzierungsreihe auf von den Angiomen zu den Angiosarkomen. *Guttmann* gibt zwei Definitionen: 1. Angiosarkom ist ein Sarkom, das von den Gefäßen ausgeht. 2. Angiosarkom ist ein sehr gefäßreiches Sarkom, das heißt eine Kombination von Angiom und Sarkom. *Kaufmann* unterscheidet das Haemangiosarcoma intravasculare oder endotheloides: ein Tumor von den Endothelien der Gefäße ausgehend und das Haemangioma perivasculare: ein Tumor von den Perithelien ausgehend. *Klinge* teilt die Gefäßgeschwülste ein in: a) mesenchymale Tumoren mit pluripotenten Differenzierungspotenzen, das heißt: diese Tumoren können Blut- und Bindegewebszellen bilden; b) Tumoren aus Differenzierungsprodukten, z. B. aus Endothelien. Es entstehen: 1. typische Angiome, 2. atypische Angiome, das sind angioplastische Sarkome. Als Beweis für die angioplastische Natur gelten die angioplastischen Formationen und nicht der Gefäßreichtum. *B. Fischer* sagt: Wenn ein Tumor aus Angioplasten so stark entdifferenziert ist, daß er einem Spindelzellsarkom gleicht, dann kann man nicht mehr von Angiom, nur noch von Spindelzellsarkom sprechen, denn das Charakteristikum und der Beweis der

angioplastischen Natur fehlen: die Schlauchbildung. Nach *Borst* bedeutet Angiosarkom drei Arten von Tumor: 1. Sarkom mit besonders starker Gefäßbeteiligung; 2. Angiom und Sarkom kombiniert; 3. ein Sarkom, in welchem sich die Zellen besonders um die Gefäße herum anordnen. Wenn aber die Gefäßzellen (Endothelien und Perithelien) die Muttersubstanz sind, dann spricht man besser von angioplastischem Sarkom oder Angioma sarcomatosum. *Schmidt* definiert das Angiosarkom folgendermaßen: eine Proliferation von Blut- und Lymphgefäßen (= Angioplasten), wobei die Differenzierung zu Gefäßen mangelhaft ist. *Willis* rechnet die an sich sehr seltenen Angiosarkome zu den vasoformativen Varianten der Mesenchymtumoren. *Pschyrembel* definiert die Angiosarkome als Angiome mit sarkomatös entartetem Bindegewebe. *Dorland* sagt: Angiosarkom ist ein Sarkom, das viele Gefäße enthält. *Corelli* zeigt in seiner Aufstellung der Angiosarkome, daß auch noch in den letzten Jahren Unklarheit über den Begriff herrscht. Er begründet das mit der Seltenheit des Tumors. Nach *Corelli* versteht *Karsner* unter Angiosarkomen Tumoren mit großen Blutgefäßen, resp. weiten vaskulären Räumen, *Mallory*: Tumoren, deren Zellen so rasch wachsen, daß keine Differenzierung möglich ist, *McFarland*: Tumoren, die ständig neue Blutgefäße produzieren und von vielen sarkomatösen Zellen begleitet sind. *McCarthy* und *Pack* rechnen zu den Angiosarkomen Tumoren unter den Namen: malignes Angioendotheliom, malignes metastasierendes Angiom, Granulationsgewebssarkom. Das Angiosarkom zeigt nach diesen beiden Autoren verschiedenste, oft stark anaplastische Bilder.

Der Endothel- und Endotheliombegriff

Kolaczek hält den Begriff des Endothelioms für überflüssig, da die Endotheliome in den Angiosarkomen inbegriffen sind. Als Beweis für die vaskuläre Natur eines Tumors gilt die Blutzellbildung. Er zitiert *Golgi*, der den Namen für Tumoren braucht, welche von kleinen Gefäßen ausgehen. Nach *v. Hippel* bilden die Endotheliome eine Untergruppe der Angiosarkome: Endotheliome stammen von den Endothelien ab, während Angiosarkome von irgendeiner Gefäßpartie ausgehen können. *Borrmann* unterscheidet 1. Hämangioendotheliome: die Endothelien proliferieren in das Innere der Gefäße, 2. Kapillarendotheliome: Neubildung von Gefäßen, die eventuell von Endothelien ausgefüllt werden.

Schlesinger teilt die Endotheliome in Tumoren, die von den Pleura-deckzellen ausgehen und zu den Karzinomen zu rechnen sind; Tumoren der Saftspalten, die zu den Sarkomen gezählt werden können; Tumoren der Blut- und Lymphgefäßendothelien, die die Gruppe der Endothe-

liome bilden. Diese sind charakterisiert durch Schläuche, welche den Saftspalten entlang geordnet sind und oft mit Zellen vollgestopft sind. *Kothny* stellt fest, daß sich die Autoren nicht klar sind über den Begriff des Endothels und Endothelioms. *Guttmann* definiert die Endotheliome als Sarkomgeschwulst, ausgehend von den Endothelien (Blut- und Lymphgefäße, Lymphspalten, seröse Höhlen). Angiosarkom ist ein Synonym. *Kaufmann* rechnet zu den Endotheliomen alle Tumoren, welche vom Endothel abstammen: Gefäßendothel (= intravaskuläre Endotheliome), Perithelien (= perivaskuläre Endotheliome), Lymphgefäßendothel, Reticulum des adenoiden Gewebes, seröse Deckzellen und Lymphräume der Meningen. Er unterscheidet Hämangioendotheliome mit 1. Wucherung in das Lumen und 2. Bildung neuer Gefäße. *Fischer* stellt sich zum Endotheliombegriff sehr skeptisch. Der Name Endothel wird gebraucht für Lymph- und Blutgefäßauskleidungszellen, Deckzellen seröser Höhlen, Auskleidungszellen der Gelenkkapseln und Schleimbeutel, Belegzellen der Hirnhäute. Die letzteren bilden eine deutlich abgrenzbare Gruppe, die unter dem Namen Psammome zusammengefaßt werden kann, auch wenn nicht alle zu dieser Gruppe gehörenden Tumoren Psammomkörper aufweisen. Die auskleidenden Zellen von Gelenkkapseln und Schleimbeuteln bilden so uncharakteristische Tumoren, daß sie gar nicht als solche erkannt werden können. Das gleiche gilt für die Deckzellen seröser Höhlen. So bleiben für den Namen Endotheliom nur noch die Zellen des Blut- und Lymphgefäßsystems übrig. Die Diagnose darf aber nur gestellt werden, wenn das Charakteristikum dieser Zellen vorhanden ist: die Schlauchbildung. Um ein Mißverständnis zu vermeiden, spricht man jedoch besser von Haemangioblastoma malignum. Wenn die Schlauchbildung fehlt, darf man nur von Spindelzellsarkom vaskulärer Natur sprechen, auch wenn die angioplastische Genese durch Zellzüchtung sichergestellt worden ist. Ein Nebeneinander von sarkomatösen Partien, Gefäßen und jugendlichen Kapillaren soll nicht dazu verleiten, eine bestimmte Diagnose zu stellen, denn das Nebeneinander zweier Zellen im Mikroskop darf nicht zu Rückschlüssen auf die Histogenese Anlaß geben. *Paine* sagt aus, daß sich die Endotheliomnatur in der Tendenz Kanäle zu bilden zeige. *Puhr* verlangt für die Diagnose Endotheliom eine lumenhaltige Struktur. *Pschyrembel* schreibt nur: Endotheliome sind eine geschwulstartige Neubildung von Endothelien, und verzichtet, genauer zu entscheiden, ob es sich um eine maligne oder benigne Geschwulst handelt.

Nach *Stout* gehören die Endotheliome zu den malignen vaskulären Tumoren, gehen vom Endothel aus und sind charakterisiert durch zwei Punkte: 1. durch eine Überproduktion von Endothelien, mehr als nötig

zur Auskleidung der Gefäße, 2. durch die Formation von vaskulären Röhren, welche von einem zarten Reticulum ausgekleidet sind. *Murray* und *Stout* verlangen für die Diagnose Endotheliom die Produktion von atypischem Endothel und die Bildung von vaskulären Röhren. *Dorland* unterscheidet zwischen Endotheliom (Tumor von Blut- und Lymphgefäßen und Deckzellen seröser Höhlen) und Endothelioblastom (mesenchymaler Tumor, dessen Zellen Tendenz haben, sich in flache Zellen zu differenzieren, seröse Höhlen und Oberflächen auszukleiden). *McCarthy* und *Pack* lehnen den Begriff Endotheliom als unklar ab, weil sie sagen, daß die Pathologen den Ausdruck für benigne und maligne Tumoren brauchen.

Zusammenfassung

Das Gemmangiom ist durch das folgende histologische Bild charakterisiert: in einem zellarmen, etwas ödematös aufgelockerten Bindegewebe liegen teils solide Sprossen, teils schon kanalisierte Kapillaren; das Zwischengewebe nimmt mehr und mehr ab; die Zellen bilden keine Gefäßknospen mehr, doch bleibt die Fähigkeit zu primitiver Lumenbildung. Bei weiterer Entdifferenzierung fehlt jegliche Zellordnung. Es treten Zellpolymorphien und -chromasien auf. Der Tumor rezidiert leicht.

Das Gemmangiom steht zwischen den gutartigen, aus reifen Gefäßen bestehenden Angiomen und den anaplastischen Angiosarkomen.

Summary

The gemmangioma is characterised by the following histological picture: In a somewhat acellular, slightly oedematous and loose connective tissue are situated partly solid proliferations, partly already canalised capillaries. The interstitial tissue diminishes more and more, the cells no longer form vascular proliferations, but the faculty of primitive lumen formation is retained. With further dedifferentiation, regular cell formation ceases. The tumour metastasizes easily.

The gemmangioma is situated between the benign, differentiated haemangiomata, and the anaplastic angiosarcomata.

Résumé

Le gemmangiome se caractérise au point de vue histologique par l'image suivante: dans un tissu conjonctif pauvre en cellules, quelque peu oedématié, on trouve d'une part des capillaires déjà canalisés, d'autre part des bourgeons encore solides; le tissu interstitiel diminue de plus en plus; les cellules cessent de produire des ébauches vasculaires, bien qu'elles conservent la faculté primitive de se canaliser. Par la suite la

différentiation va en diminuant et il s'établit une anarchie cellulaire complète. Il survient des morphies et des chromasies cellulaires. La tumeur récidive volontiers.

Le gemmangiome occupe donc une position intermédiaire entre les angiomes bénins, se développant à partir de vaisseaux arrivés à maturité, et les angio-sarcomes anaplastiques.

Riassunto

Istologicamente il gemmangioma è caratterizzato da germogli solidi, oppure anche da capillari già canalizzati trovandosi in un tessuto parvicellulare ed edematoso connettivale. Il tessuto interstiziale dimostra diminuzione progressiva. Le cellule hanno terminato la produzione di gemme vascolari; rimane però la capacità della produzione di cavità vascolari primitive. Guazzabuglio di cellule in caso di proseguimento della differenziazione. Si osservano morfie e cromasie cellulari. Frequentemente si notano ricadute del tumore.

Il gemmangioma viene classificato tra gli angiomi benigni composti da vasi maturi e gli angiosarcomi anaplastici.

Literaturverzeichnis

Boger, A.: Über Angiome im Mundbereich mit besonderer Berücksichtigung der Gemmangiome. Zahnärztl. Diss., Erlangen 1939. — Borrmann, R.: Zieglers Beitr. 40, 373, 1907. — Kolaczek, J.: Ztschr. f. Chir. 9, 1878. — McCarthy, W. D., and G. T. Pack: Surg. Gynec. and Obstetr. 91, 465, 1950. — Orsos, F.: Zieglers Beitr. 93, 121, 1934. — Reich, H.: Zbl. f. Chir. 1941, 683. — Robinson, M. J., and B. Castleman: Ann. of Surg. 104, 453, 1936. — Rozynek, M.: Virch. Arch. 307, 678, 1941. — Schmidt, H.: Frankf. Ztschr. f. Path. 51, 43, 1938. — Shennan, R.: J. Path. and Bact. 19, 139, 1914/15. — Stout, A. P.: Ann. of Surg. 118, 445, 1943. — Borrmann, R.: Zieglers Beitr. 40, 373, 1907. — Borrmann, R.: Virch. Arch. 157, 297, 1899. — Borst, M.: L. Aschoff: Pathologische Anatomie, 1. Teil, 1936. — Corelli, P. V.: Amer. J. Ophthalm. 31, 453, 1948. — Dorland, W. A. N.: The American illustrated medical Dictionary 1944. — Fischer, B.: Der Endotheliombegriff. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. — Guttmann, W.: Medizinische Terminologie. 1920. — Hanseemann, D. v.: Ztschr. f. Krebsforsch. 3, 232, 1905. — Hippel, R. v.: Zieglers Beitr. 14, 370, 1893. — Kaufmann, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie 1922. — Klänge, F.: Dtsch. Ztschr. f. Chir. 183, 195, 1923. — Kolaczek, J.: Ztschr. f. Chir. 9, 1878. — Kothny, K.: Frankf. Ztschr. f. Path. 10, 20, 1912. — Lubarsch, O.: Virch. Arch. 135, 193, 1894. — McCarthy, W. D., and G. F. Pack: Surg., Gynec. and Obstetr. 91, 465, 1950. — Murray, M. R., and A. P. Stout: Amer. J. of Path. 20, 277, 1944. — Paine, G.: J. Path. and Bact. 34, I, 138, 1931. — Pschyrembel, W.: Klinisches Wörterbuch 1942. — Puhr, L.: Zbl. f. allg. Path. 66, 1936/37. — Schlesinger, E.: Blutgefäßendotheliom, entstanden auf dem Boden von Hämorrhoiden. Med. Diss., Leipzig 1905. — Schmidt, H.: Frankf. Ztschr. f. Path. 51, 43, 1938. — Stout, A. P.: Ann. of Surg. 118, 445, 1943. — Theile: Virch. Arch. 178, 297, 1904. — Waldeyer: Virch. Arch. 55, 67, 1872. — Willis, R. A.: Pathology of Tumors 1948.